

Synthesen von Heterocyclen, 51. Mitt.:

Über Chlornitromalonyl-Verbindungen

Von

E. Ziegler und Th. Kappe

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität
Graz

(Eingegangen am 14. Oktober 1963)

Das leicht zugängliche 1,8-(Chlornitromalonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin III geht beim Erhitzen auf 130 bis 140° unter Abgabe von NO und Cl₂ in 1,8-Trimethylen-chinisatin IV (85% d. Th.) über. Wird III mit verd. Lauge behandelt, so bildet sich je nach den Reaktionsbedingungen entweder 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-1,8-dicarbonensäureanhydrid V (77% d. Th.) oder 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-carbonsäure-(8) VI (100% d. Th.).

Wie schon bei der Alkalisplaltung von Dichlormalonyl-Verbindungen zu beobachten war, läßt sich 1,8-Trimethylen-4-hydroxy-carbostyryl¹ als Modellsubstanz für verschiedene Reaktionen sehr gut verwenden. Der Einsatz dieser Verbindung ist vor allem deshalb zu empfehlen, da beim Abbau ihrer Derivate weniger hydrophile und daher leichter isolierbare Reaktionsprodukte entstehen. Im folgenden soll das chemische Verhalten des 1,8-(Chlornitromalonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolins (III) beschrieben werden.

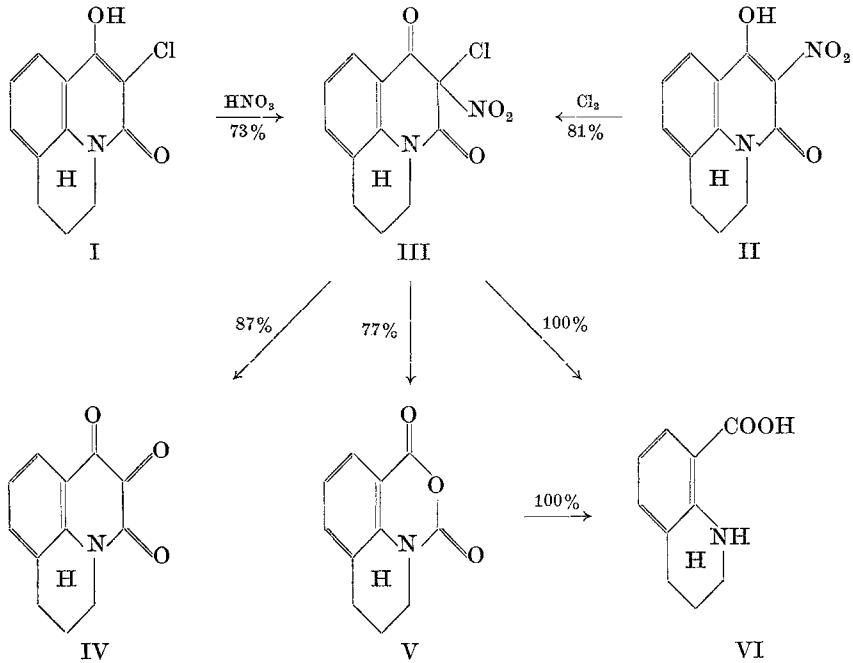
III läßt sich entweder aus 1,8-Trimethylen-3-chlor-4-hydroxy-carbostyryl (I) durch Nitrieren mit konz. HNO₃ oder aus 1,8-Trimethylen-3-nitro-4-hydroxy-carbostyryl (II) durch Chlorieren nach dem HCl/H₂O₂-Verfahren² (73 bzw. 81% d. Th.) synthetisieren. Dadurch ist die Stellung der NO₂-Gruppe und des Halogenatoms am gleichen C-Atom eindeutig bewiesen.

Beim Erhitzen von III auf 130—140° geht dieses unter Abgabe von NO und Cl₂ in das dunkelrote 1,8-Trimethylen-chinisatin (IV, 85% d. Th.) über.

¹ E. Ziegler und Th. Kappe, Mh. Chem. **94**, 698 (1963).

² E. Ziegler, R. Salvador und Th. Kappe, Mh. Chem. **93**, 1376 (1962).

Um örtliche Überhitzungen zu vermeiden, führt man diese thermische Reaktion vorteilhaft in einem inerten Lösungsmittel durch. Als solches



eignet sich Xylol, dessen Siedetemp. mit der günstigsten Spalttemperatur zusammenfällt. Bei Umsatz größerer Mengen ist die Verwendung eines Spülgases zwecks rascher Entfernung des Cl_2 zu empfehlen, da dieses auf IV chlorierend einwirken kann.

In der Literatur findet man verschiedentlich Angaben, die das thermische Verhalten einiger Halogennitro-Verbindungen beschreiben. So haben *Willstätter* und *Hottenroth*³ über die Umwandlung des Bromnitromalonesters zum Mesoxalsäure-ester berichtet. Später befaßten sich *Wislicenus* und Mitarb.⁴ mit dem Problem der thermischen Spaltung von Bromnitro-Verbindungen zu Ketoderivaten. *Fries*⁵ gelang 1912 — nach Vorarbeiten von *Armstrong* und *Rositter*⁶ — über 1-Brom- bzw. 1-Chlor-naphthol-2 die Synthese des o-Naphthochinons. *K. v. Auwers*⁷ hat schon 1900 aus Tetrabrom-m-kresol ein Bromnitroketon der Benzolreihe erhalten, das sich in Tribrom-toluchinon überführen ließ.

³ *R. Willstätter* und *V. Hottenroth*, Ber. dtsh. chem. Ges. **37**, 1778 (1904).

⁴ *W. Wislicenus*, *M. Waldmüller*, *H. Elvert*, *R. Schäfer* und *H. Götz*, Ber. dtsh. chem. Ges. **41**, 3340, 4121 u. 4169 (1908); **44**, 3491 (1911).

⁵ *K. Fries*, Ann. Chem. **389**, 315 (1912).

⁶ *H. E. Armstrong* und *E. C. Rositter*, Proc. Chem. Soc. [London] **1891**, 87 u. 89; vgl. Ber. dtsh. chem. Ges. **24/4**, Ref. 721 u. 722 (1891).

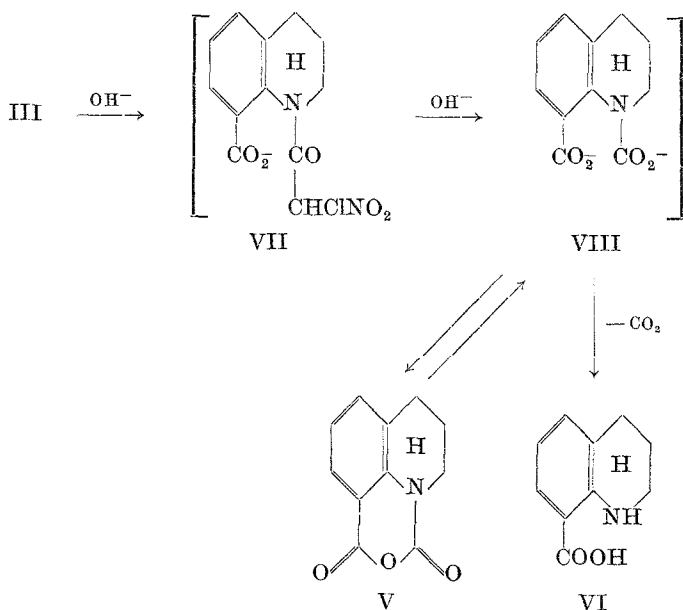
⁷ *K. v. Auwers*, Ber. dtsh. chem. Ges. **32**, 3043 (1900).

Eine Verbindung, welche in ihrem Bau eine gewisse Analogie zur Verbindung III aufweist, ist das 2-Brom-2-nitro-indandion-(1,3), aus welchem man Triketohydrinden erhält, dessen Hydrat das „Ninhydrin“ ist. Nach *G. Wanag* und *F. Lode*⁸ geht die erwähnte Bromnitro-Verbindung zunächst eine Disproportionierung zum 2,2-Dibrom- und 2,2-Dinitro-Derivat ein, wobei letzteres unter Verlust von N_2O_3 in Triketohydrinden umgewandelt werden soll. Für diese Auffassung spricht, daß als Endprodukt zu gleichen Teilen (je 50% d. Th.) die Dibrom- und Triketo-Verbindung entstehen.

Die am 1,8-Trimethylen-chinisinatin gemachten Erfahrungen aber zeigen, daß der von *Wanag* und *Lode*⁸ angenommene Reaktionsablauf nicht in allen Fällen zutreffend sein kann.

Erhitzt man 1,8-(Chlornitromalonyl)-tetrahydrochinolin (III) mit 2 *n*-NaOH auf 180°, so fällt nach der Neutralisation in fast quantitat. Ausbeute 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-carbonsäure-(8) (VI)^{9, 10} an. Wird dagegen III nur kurze Zeit bei 75–80° mit Lauge behandelt und die Lösung rasch mit Essigsäure neutralisiert, dann resultiert 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-1,8-dicarbonsäureanhydrid (V, 77% d. Th.).

Es ist anzunehmen, daß die Hydrolyse über die 1-Chlor-nitroacetyl-tetrahydrochinolin-carbonsäure (8) (VII) zum Di-Anion VIII führt. Als Carbaminsäure ist VIII selbst in alkalischem Medium nicht sehr stabil und geht alsbald unter Verlust von CO_2 in VI über. Kühlt man



⁸ *G. Wanag* und *F. Lode*, Ber. dtsh. chem. Ges. **71**, 1267 (1938).

⁹ *O. Tafel*, Ber. dtsh. chem. Ges. **27**, 825 (1894).

¹⁰ *O. Fischer* und *R. Endres*, Ber. dtsh. chem. Ges. **35**, 2611 (1902).

jedoch nach erfolgter Hydrolyse sofort ab und sorgt für eine rasche Neutralisation, so erhält man das Dicarbonsäure-anhydrid V.

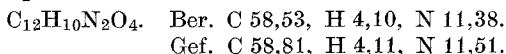
In verd. Alkalien löst sich V nur zögernd. Durch Erhitzen mit 2*n*-NaOH entsteht über VIII in quantitat. Menge die Säure VI.

Die vorliegende Arbeit wurde mit Unterstützung der J. R. Geigy AG (Basel) durchgeführt, für die wir bestens danken.

Experimenteller Teil

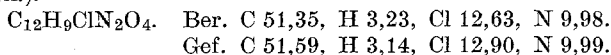
1. 3-Nitro-4-hydroxy-1,8-trimethylen-carbostyryl (II)

2 g α -Oxo- γ -hydroxy-julolin werden in 10 ml Eisessig und 4 ml HNO₃ (*d* 1,4) vorerst bei 50 bis 60° gelöst und dann etwa 3 Min. auf 95° erhitzt. Beim Abkühlen kristallisieren 2,25 g (92% d. Th.) aus. Aus Butanol hellgelbe Stäbchen vom Schmp. 185° u. Zers.

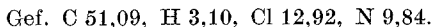


2. 1,8-(Chlornitromalonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (III)

a) Man schlämmt 2 g 3-Chlor-4-hydroxy-1,8-trimethylen-carbostyryl (I) in einer Mischung von 10 ml Eisessig und 0,8 ml HNO₃ (*d* 1,4) auf und erwärmt auf 40°. Nach wenigen Min. erstarrt das Reaktionsgut zu einem Kristallbrei. Nach Zusatz von 10 ml 40proz. Alkohol wird abgesaugt. Aus Äthanol gelbe Stäbchen, die sich bei etwa 125—130° rot färben und zuletzt den Schmp. des 1,8-Trimethylen-chinisatins zeigen (205—208° u. Zers.). Ausb. 1,75 g (73% d. Th.).



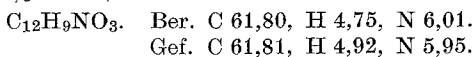
b) Man fügt zur siedenden Lösung von 2 g 3-Nitro-4-hydroxy-1,8-trimethylen-carbostyryl (II) in 50 ml Dioxan 6 ml konz. HCl und 15 ml H₂O₂ und versetzt nach Beendigung der Reaktion mit 30 ml H₂O. Ausb. 1,85 g an III (81% d. Th.).



3. 1,8-Trimethylen-chinisatin (IV)

a) 2 g III werden in einem offenen Gefäß auf 130—140° erhitzt und, sobald die Entwicklung der nitrosen Gase nachläßt, die Temp. noch kurz auf 150° gesteigert. Aus H₂O orangefarbene Prismen des 1,8-Trimethylen-chinisatin-Hydrats, die beim Erhitzen auf etwa 120—130° H₂O abspalten und dabei in die dunkelrote Tricarboxylverbindung IV übergehen. Diese schmilzt bei 205—208° u. Zers. Ausb. 1,2 g (72% d. Th.).

b) Man erhitzt 1 g III in 4 ml Xylol zum Sieden. Während III rasch unter Rotfärbung in Lösung geht, entweichen mit den Xyloldämpfen nitrose Gase. Ausb. 0,65 g (85% d. Th.).



1,8-Trimethylen-chinisatin (IV) ist äußerst hygroskopisch und geht an der Luft in sein farbloses Hydrat über. Wie orientierende Versuche zeigten, läßt sich IV so wie Ninhydrin als Reagens auf Aminosäuren und Peptide verwenden.

4. *1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-1,8-dicarbonsäureanhydrid (V)*

0,9 g III werden in 25 ml 2 *n*-NaOH gelöst, 1 Min. auf 75—80° erhitzt und anschließend die Lösung sofort auf 0° gekühlt. Durch rasche Zugabe eines Überschusses an Essigsäure erhält man 0,50 g V (77% d. Th.). Die Substanz ist mit wenig Tetrahydrochinolin-carbonsäure-(8) (VI) verunreinigt, deren Anwesenheit sich unter der UV-Lampe durch ihre intensive hellblaue Fluoreszenz zu erkennen gibt. Einmaliges Umkristallisieren aus Äthanol liefert ein reines Produkt vom Schmp. 185—188°.

C₁₁H₉NO₃. Ber. C 65,02, H 4,46, N 6,90.

Gef. C 64,60, H 4,33, N 7,02.

5. *1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-carbonsäure-(8) (VI)*⁹

a) Man erhitzt 1 g Dicarbonsäureanhydrid V in 20 ml 2 *n*-NaOH wenige Min. zum Sieden und säuert die noch heiße Lösung langsam mit Essigsäure an. Ausb. 0,84 g (96% d. Th.). Aus Äthanol—H₂O oder Cyclohexan Kristalle vom Schmp. 162°.

b) 1 g III wird in 25 ml 2 *n*-NaOH 2 Min. zum Sieden erhitzt und der Ansatz analog a) aufgearbeitet. Ausb. 0,6 g an reiner Carbonsäure VI.